

⑩日本国特許庁  
公開特許公報

⑪特許出願公開  
昭53-44591

⑫Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 H 19/20

識別記号

⑬日本分類  
16 E 611.2

庁内整理番号  
7252-44

⑭公開 昭和53年(1978)4月21日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮アデニン誘導体の製造法

⑯特 願 昭51-116878

⑰出 願 昭51(1976)9月29日

⑱発 明 者 池原森男  
豊中市刀根山6-5 大阪大学  
薬学部内  
同 清水文治  
東京都品川区広町1丁目2番58

号 三共株式会社中央研究所内  
⑲発 明 者 金子正勝  
東京都品川区広町1丁目2番58  
号 三共株式会社中央研究所内  
⑳出 願 人 三共株式会社  
東京都中央区日本橋本町3丁目  
1番地の6  
㉑代 理 人 弁理士 檜出庄治

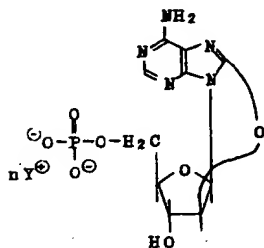
明 細 書

1 発明の名称

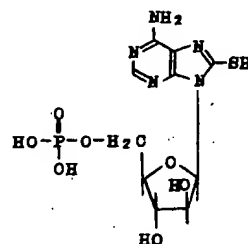
アデニン誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

(1) 式

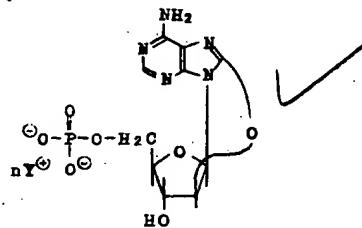


(式中、Y<sup>+</sup>はアンモニウム基を示し、nは1  
あるいは2を示す。)を有する8,2'-O-シク  
ロアデノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘導  
体を硫化水素で処理することを特徴とする  
式



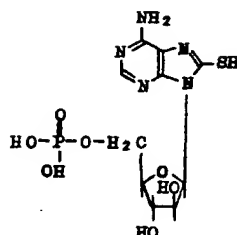
を有する8-メルカプト-9-(β-D-アラ  
ビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸および  
その塩の製法。

(2) 式

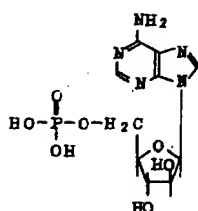


(式中、Y<sup>+</sup>はアンモニウム基を示し、nは1  
あるいは2を示す。)を有する8,2'-O-シク  
ロアデノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘導

体を硫化水素で処理して得られる式



を有する 8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩を脱硫することを特徴とする式



を有する 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の製法。

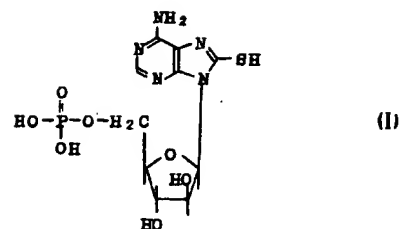
### 3. 発明の詳細な説明

前記一般式(I)並びに式(II)を有する化合物は相当するリン酸塩にすることができる。塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウムのようなアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属の塩、アンモニウム塩またはシクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピリジンのような有機塩基の塩をあげることができる。

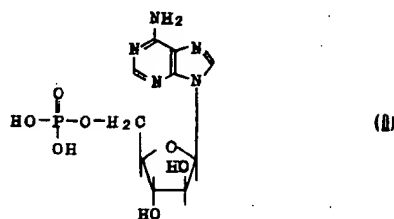
9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニンは、DNA系のウイルスに対して優れた抗ウイルス作用を有することが知られているが、この化合物は各種の溶剤に対して難溶であるため、より溶解性の高い誘導体としてその5'-リン酸誘導体が注目されるようになり、その製造法に關しては後述する米国特許第 5705507 号およびエス・エス・コーエン(S.S.Cohen)の方法が知られている。

本発明の方法は、前記一般式(I)で表わされる新規な 8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸を製造し、

本発明は式



を有する新規な 8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の製法並びに式



を有する 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸およびその塩の新規な製法に關する。

これより前記式(II)で表わされる 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸を製造する新規な方法を提供するものである。

従来、ヌクレオシド類、特に 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン誘導体の 5'-リン酸化による 5'-リン酸誘導体の製造法に關しては、例えばシアノエチルリン酸を用いる方法〔エス・エス・コーエン(S.S.Cohen):プログレス イン スクレイック アシッド リサーチ アンド モレキュラー バイオロジー (Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology), 5 巻, 52 頁, Academic Press (1966 年)〕によれば収率は 25% 以下であり、同時に他の環状モノリン酸エステル化合物が副成すると報告されており、またオキシ塩化リンを用いる方法については、糖部分カリボース型のものにおいては好結果を得ているが、糖部分の 2', 3'-位がトランス配位であるアラビノースあるいはキシロース型においては実施された例が少なく、例えば米国特

許第 5705507 号 (1972 年) に記載されているけれども、目的物である 5'-リン酸化合物の収率については明らかにされていない。

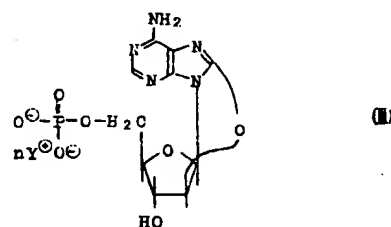
他方、エー・エム・マイアン等 (A.M.Mian et al.) [ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 17 巻, 259 頁 (1974 年)] は本願発明者等がさきに発明した 8,2'-O-シクロアデノシン誘体の硫化水素による開環反応、次いで脱硫反応を経てアラビノフラノシルアデニンを製造する方法 (特許出願公告第 47-7271 号) を適用してアラビノフラノシルアデニン-5', 5'-環状リン酸誘体を製造しているが、本発明者等は 8,2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸を原料として使用してこのような方法を試みたが、5'-リン酸エステル結合が切断されやすいので、目的の 5'-リン酸化合物を得ることが困難であった。

そこで本発明者等は、アラビノフラノシルアデニン-5'-リン酸誘体の製造法について鋭

意研究を重ねた結果、8,2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘体を用いて、硫化水素による開環反応により、新規な 8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸を得ることに成功し、かくして得られた化合物より 9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸が純品として得られることを見い出して、本発明の方法を完成した。

本発明の方法によれば、前記式 (I) を有する化合物は

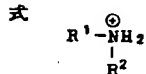
一般式



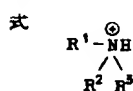
(式中、 $Y^{\oplus}$  はアンモニウム基を示し、 $n$  は 1 あるいは 2 を示す。) を有する 8,2'-O-シク

ロアデノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘体を硫化水素で処理する開環反応に付することによつて得られ、また前記式 (I) を有する化合物は、このようにして得られる前記一般式 (I) を有する化合物を脱硫反応に付することによつて得られる。

上記式中、アンモニウム基  $Y^{\oplus}$  は、好適には



あるいは



(式中、 $R^1$ ,  $R^2$  および  $R^3$  は同一または異なつて、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル、 $n$ -ヘプチル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、 $n$ -デシルのような炭素数 1 乃至 10 個を有する直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基；シクロペンチル、シクロヘ

キシル、シクロヘプチルのような炭素数 5 乃至 7 個を有する環状アルキル基；1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノのような  $R^1$  および  $R^2$  が隣接する窒素原子と共に環状アミノ基を形成する基；フェニルのようなアリール基；ベンジル、フェネチルのようなアラール基を示す。) を表わす。

さらに、前記一般式 (I) で表わされる好適化合物としては、置換基  $Y^{\oplus}$  がジ- $n$ -プロピルアンモニウム、ジイソプロピルアンモニウム、ジ- $n$ -ブチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、ジベンチルアンモニウム、メチルベンジルアンモニウム、エチルベンジルアンモニウム、トリ- $n$ -プロピルアンモニウム、トリ- $n$ -ブチルアンモニウム、トリ- $n$ -オクチルアンモニウム、ジメチルベンジルアンモニウム、ジエチルベンジルアンモニウム、トリベンジルアンモニウムのような二級あるいは三級アミンのアンモニウム基である、硫化水素で処理する開環反応において使用する溶剤に溶解

しやすい化合物があげられる。

本発明の方法を実施するに当つて、前記一般式(Ⅱ)を有する8,2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸アンモニウム塩誘導体を開環する反応は適当な溶剤の存在下で一般式(Ⅱ)を有する化合物を硫化水素と接触させることによつて行なわれる。使用される溶剤としては、本反応に関与しなければ特に限定はないが、原料化合物に対する溶解度が大きく且つ硫化水素の反応性を高めるような溶剤が好ましく、そのような溶剤としては例えばピリジン、ピコリン、キノリンのような異項塩塩基類、メタノール、エタノールのようなアルコール類などをあげることができる。反応温度は特に限定はないが、反応は加熱によつて促進されるので、約50℃乃至150℃位の温度で行なうのが好適である。通常は反応混合物を耐圧容器に入れ密封して加熱反応させる。反応に要する時間は主に反応に使用される溶剤の種類、反応温度などによつて異なり5時間乃至20時間であるが、例えばピリジンを溶

剤とし約100℃位の温度で反応を行なう場合には、約16時間で完結する。

反応終了後、前記式(Ⅱ)を有する目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えば反応終了後、反応混合物に鹽素のような不活性ガスを通じて硫化水素を完全に除き、減圧下で溶剤を留去することによつて得ることができる。このものは必要ならば常法、例えば再結晶法、イオン交換クロマトグラフ法などを用いて更に精製することができる。

次いで、このようにして得られた前記式(Ⅱ)を有する化合物を脱硫する反応は適当な溶剤の存在下で脱硫試薬と接触させることによつて行なわれる。使用される脱硫試薬としては、通常メルカプト基を水素原子に変換するものであれば特に限定はなく、例えばラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属、過酸化水素水、ヨード-ヨードカリ試薬等を好適な脱硫試薬としてあげることができる。使用される溶剤としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はな

いが、通常は水あるいはメタノール、エタノールのようなアルコール類と水との混合溶剤などが好適である。反応温度は特に限定はないが、ラネーニッケルなどの金属を用いる場合には反応は加熱によつて促進されるので、通常は反応混合物の煮沸温度で行なわれ、過酸化水素水あるいはヨード-ヨードカリ試薬を用いる場合には通常、室温付近で行なわれる。反応に要する時間は主に反応に使用される試薬、溶剤などの種類および反応温度によつて異なるが、通常30分間乃至15時間程度である。

反応終了後、前記式(Ⅱ)を有する目的化合物は常法に従つて反応混合物から採取される。例えば反応終了後、反応混合物より必要ならば不溶物を分別した後、溶剤を留去することによつて得ることができる。このものは必要ならば常法、例えば再結晶法、イオン交換クロマトグラフ法などを用いて更に精製することができる。

次に実施例をあげて本発明の方法を更に具体的に説明する。

#### 実施例1

##### 8-メルカプト-9-(β-D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸

8,2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸 345 mg (1 mmole) を水50 ml 中に加え、これにトリ-n-ブチルアミン205 mg (11 mmole) を加えて溶解した後、凍結乾燥すると、無色粉末として8,2'-O-シクロアデノシン-5'-リン酸モノ-トリ-n-ブチルアンモニウム塩が得られる。

得られたアンモニウム塩の無色粉末100 mg (0.169 mmole) をピリジン10 ml に溶かし、無剤で冷却し乾燥硫化水素ガスを通じて飽和する。この溶液をスチールポンベに移し密封して100℃で16時間加熱する。反応終了後、反応混合物を冷却し、スチールポンベを空けて徐々に硫化水素を放出し、さらに鹽素ガスを通じて過剰の硫化水素を完全に除去した後、減圧下にピリジンを留去し、残留物を水に溶かし不溶物を留去すると、目的化合物のモノ-トリ-n-

ブチルアンモニウム塩の水溶液が得られる。

その紫外吸収スペクトルは、

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}(\text{中性})}$  ; 295 nm , 505 nm (Shoulder)  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}^+}$  ; 507 nm  
 $\lambda_{\text{max}}^{\text{OH}^-}$  ; 295 nm

を示す。

ここに得られた目的化合物の水溶液はそのまま次の脱塩反応に用いることができるが、DEAE-セルロースカラム(重碳酸塩型)を用いて、トリエチルアンモニウム ヒカーボネート緩衝液(pH 7.5)の0.0025 M~0.25 M溶液を展開溶媒として直線濃度勾配(linear gradient)イオン交換法により精製後凍結乾燥し、白色粉末として目的化合物のモノトリエチルアンモニウム塩が得られる。

紫外吸収スペクトル:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}(\text{中性})}$  ; 296 nm , 505 nm  
 $\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N-HCl}}$  ; 507 nm  
 $\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N-NaOH}}$  ; 295 nm

ペーパークロマトグラフィー:

エタノール: 1 M 酢酸アンモニウム (5:5);

Rf 値, 0.49 .

n-ブタノール: 酢酸: 水 (5:2:3);

Rf 値, 0.57 .

## 実施例 2

### 9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸

実施例 1 で得られた 8-メルカプト-9-( $\beta$ -D-アラビノフラノシル)アデニン-5'-リン酸モノトリ-n-ブチルアンモニウム塩約 95 mg を含む水溶液を精製することなく、ラネーニッケル(W-2) 0.6 ml を加え攪拌下に 2.5 時間加熱還流する。反応終了後、反応混合物より不溶物を除去し、得られた水溶液を Dowex 1×2 (ギ酸型)樹脂(Dow Chemical Co. 商標名)を用いて、水(0.5 l)-0.2 N ギ酸(0.5 l)の直線濃度勾配法(linear gradient)で分離精製して目的化合物を含む分画を集め凍結乾燥した後、少量の水に溶かして放散し析出した結晶を採取し乾燥すると、融点 208~215

## C (分解) を有する白色結晶の目的化合物 5.1

mg が得られる。

元素分析値:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_5\text{P}\cdot\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 C, 52.88; H, 4.41; N, 19.17;  
P, 8.48

実験値 C, 53.11; H, 4.41; N, 19.20;  
P, 8.52

紫外吸収スペクトル:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}(\text{中性})}$  ; 258.5 nm ( $\epsilon$  15200)  
 $\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N-HCl}}$  ; 257 nm ( $\epsilon$  15400)  
 $\lambda_{\text{max}}^{0.1\text{N-NaOH}}$  ; 259 nm ( $\epsilon$  15800)

核磁気共鳴スペクトル:  $\delta$  ppm,  $\text{D}_2\text{O}$

(2 当量の重碳酸ナトリウムを加え、溶解して測定)

8.53 (1 H, 一重線)

8.08 (1 H, 一重線)

6.56 (1 H, 二重線,  $J = 4.8$  cps)

特許出願人 三共株式会社

代理人 弁理士 松出庄治